

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE **103** N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

CONSTANTIN TH. JOANNIDÈS

Né à Karditza (Grèce), le 23 Mars 1907

Le Cycle génital de la Femme dans la pratique gynécologique

Président de Thèse : M. le Professeur BRINDEAU.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

—
1932

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

CONSTANTIN TH. JOANNIDÈS

Né à Karditza (Grèce), le 23 Mars 1907

Le Cycle génital de la Femme dans la pratique gynécologique

Président de Thèse : M. le Professeur BRINDEAU.

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR

13, rue de l'Ecole-de-Médecine, 13

PARIS

1932

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. BALTHAZARD.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	MAURICE VILLARET
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELbet.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
Professeur sans chaire	MULON.



II. — AGRÈGES EN EXERCICE

MA.

Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Physiologie	N...
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BÉNARD Henri.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale	BROcq.
Pathologie médicale	BRULE.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale	De GAUDART D'ALLAINES
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HARVIER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE Guy.
Oto-rhino-laryngologie	N...
Anatomie Pathologique	HUGUENIN,
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pathologie mentale	LIAN.
Pharmacologie	HAZARD.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHT Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie médicale	VALLÉRY-RADOT
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pharmacologie	BUSQUET.
Obstétrique	GUENIOT.
Obstétrique	LEQUEUX
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.....		BASSET.....	
CHIRAY.....	Clinique	CHEVASSU....	
DEBRE.....		HEITZ-BOYER	Clinique
DUVOIR.....	médicale	MATHIEU.....	
FIESSINGER..		MOCQUOT....	chirurgicale
LAIGNE-LAVASTINE		PROUST.....	
		SCHWARTZ...	
		LE LORIER...	

MM.

LEVY-SOLAL.....	} Clinique obstétricale
METZGER.....	

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE
ET DE MON PÈRE
LE DOCTEUR THÉOLOGE A. JOANNIDES

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR BRINDEAU

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait l'honneur de présider notre
Thèse, hommage de reconnaissance et de
haute considération.*

Avant-Propos

Les progrès de la médecine moderne s'effectuent toujours en deux temps séparés par un intervalle plus ou moins long : un premier temps de la découverte scientifique et un second temps de l'application pratique. Il est juste et indispensable que la découverte scientifique mûrisse avant d'être mise en pratique ; il faut être sûr de la valeur des données, de l'efficacité et de l'innocuité des procédés avant de les incorporer dans la pratique courante. Rien n'est plus nuisible aux progrès de la médecine que les engouements rapides pour une théorie qui ne tardera pas à être battue en brèche. Bien souvent même l'intérêt pratique d'une découverte du domaine de la science pure n'apparaît qu'à la longue et des faits mis en évidence qui ont semblé être un pur amusement pour savants, se sont montrés ultérieurement d'une portée pratique considérable. Il est, le plus souvent, bien difficile de trouver la liaison, le trait d'union entre la science pure et les réalisations pratiques. La médecine présente, à ce point de vue là, des analogies avec l'industrie.

Le but que nous nous proposons dans ce travail est, précisément, d'établir la liaison entre certains faits, mis en évidence récemment par la physiologie comparée, et la médecine pratique. Etudier le cycle génital des Rongeurs, en chercher le déterminisme et en cataloguer les diverses phases, peut paraître tout à fait en dehors des préoccupations de la

médecine humaine. Il n'est pas douteux, néanmoins, d'après la majorité des auteurs, que ce sont ces études qui nous éclairent d'une façon singulière la façon dont se déroule le cycle menstruel de la femme et les facteurs qui le conditionnent. Les conséquences pratiques des notions nouvelles ainsi acquises sont incalculables. Sans compter que, à quelques détails près, nous savons actuellement par quel mécanisme se trouvent déterminés les différents phénomènes de la vie sexuelle de la femme, ces notions sont destinées à révolutionner toute la pathologie génitale fonctionnelle de la femme et toute l'opothérapie ovarienne.

Nous ne pensons pas que l'application pratique de ces conceptions soit prématurée, tout au moins dans certains domaines particulièrement bien explorés, tels la *menstruation* et l'*ovulation*. Ces deux points, envisagés cette fois-ci du point de vue de la gynécologie pratique, permettent de donner la solution de certains problèmes thérapeutiques, tels que le traitement de la stérilité, de l'aménorrhée, des métrorragies, etc... Les nouvelles recherches concernant le cycle génital ouvrent donc des perspectives thérapeutiques dans les domaines de la pathologie gynécologique fonctionnelle, domaines qui restaient peu accessibles à la chirurgie. Toutes les thérapeutiques préconisées jusqu'ici qui ne tinrent pas compte de l'activité cyclique de l'ovaire, furent reconnues irrationnelles et ne purent agir qu'à titre de psychothérapie. Il n'en sera plus de même de la médecine gynécologique de l'avenir, basée sur une connaissance approfondie de la physiologie génitale de la femme. Elle saura donner la substance active au moment précis où celle-ci peut déployer le maximum d'activité. Elle saura choisir la substance qui agit électivement sur

la fonction perturbée et dans le sens où l'on désire modifier cette fonction.

Pour l'instant, évidemment, nous n'en sommes pas encore là, mais nous ne pouvons nous empêcher d'admirer le progrès considérable qu'ont fait nos connaissances en un temps relativement court. Jusqu'au début de notre siècle, jusqu'aux travaux de Prenant, de Rokitansky, d'Ancel et Bouin, de Heape, le cycle sexuel de la femme et d'une façon générale de la femelle des mammifères fut complètement inconnu. On savait que chaque mois, chez la femme, un follicule de de Graaf se rompt, mettant en liberté un œuf et, selon les auteurs de la fin du XIX^e siècle, la rupture du follicule détermine, en même temps que l'ovulation, l'écoulement menstruel. L'identification, tout au moins dans le temps, de l'ovulation et de la menstruation, soutenue par Coste, Raciborsky, Pouchet, M. Duval, etc... est actuellement abandonnée par tous les auteurs et nous verrons l'importance considérable de ces conceptions sur le moment propice à la fécondation.

Le mécanisme du cycle ainsi incomplètement connu, ne pouvait donner lieu qu'à des hypothèses. Pflüger, Pouchet et d'autres auteurs pensaient qu'il s'agissait de phénomènes réflexes se faisant par l'intermédiaire du système nerveux. On ne soupçonnait une influence endocrinienne de l'ovaire qu'à la suite des travaux de Prenant et de ses élèves, d'Ancel et Bouin, de Gley, etc... sur le corps jaune. C'est cette formation qui fût la première reconnue dans l'ovaire d'avoir des fonctions endocriniennes. Peu de temps après, on commença à entrevoir la sécrétion interne des follicules et depuis la guerre, les travaux des physiologistes américains (Allen, Doisy, Smith, Corner, etc...), français (Simonnet, Hinglais, Courrier) et allemands (Zondek et Aschheim) ont donné une vue

d'ensemble du cycle génital chez les mammifères. Le mérite d'appliquer les découvertes de la physiologie comparée au cycle menstruel de la femme revient, en grande partie à Vignes, à Corner, à Simonnet et Brouha, à Knaus, etc...

Ce rapide aperçu de l'évolution du problème ne peut donner qu'une idée imparfaite de l'immense progrès qu'il a accompli dans l'espace de trente ans. Aussi, nous y reviendrons dans les pages suivantes, en montant les principales étapes qu'a parcourues chaque problème particulier.

Nous pensons avec Courrier que l'étude des sécrétions internes de l'ovaire fait des progrès incessants et rapides. L'opothérapie a déjà bénéficié de ces acquisitions, c'est le début d'une ère nouvelle qui va bouleverser la thérapeutique, en dotant la thérapeutique d'armes de plus en plus efficaces... Mais cette thérapeutique devra être étroitement subordonnée à la physiologie de l'ovaire ». En montrant, dans ce modeste travail, les quelques points qui nous semblent déjà susceptibles d'applications pratiques, nous pensons accomplir une œuvre utile.

CHAPITRE PREMIER

Le Cycle ovarien des mammifères

Chez la femme, les manifestations extérieures, accessibles à l'investigation, se bornent à l'écoulement menstruel. Sans cet écoulement, rien ne ferait soupçonner l'existence d'un cycle régulier dans le fonctionnement génital. Il n'en est pas de même pour la plupart des autres mammifères. Leurs femelles présentent, à des intervalles réguliers, des phénomènes périodiques dont l'étude a été poussée très loin au cours de ces dernières années.

Le cycle génital de la femelle des mammifères a été appelé par Heape, cycle *oestral*, en prenant dans le cycle comme phénomène central, le rut ou oestrus. Le phénomène de l'oestrus résume toutes manifestations extérieures de l'ovulation. Nous avons appelé ce cycle génital cycle ovarien, car ce sont les modifications des sécrétions de l'ovaire qui semblent jouer le rôle de primum movens. Encore faut-il faire des réserves sur l'intervention du lobe antérieur de l'hypophyse dont les hormones semblent régler le fonctionnement de l'ovaire. Nous y reviendrons par la suite.

Il nous paraît donc le plus rationnel et le plus clair d'exposer les diverses phases du cycle génital par rapport aux phénomènes ovariens qui les caractérisent et qui, apparemment en sont la cause déterminante. C'est tout d'abord au

niveau des ovaires qu'apparaissent des modifications qui engendrent celles de tout le tractus génital : trompes, utérus et vagin.

D'après Evans et Long, nous décrirons successivement les caractères des diverses phases suivantes : prooestrus, oestrus, postoeustrus et anoestrus, tout d'abord en dehors de toute gestation.

a) LE PROOESTRUS.

Le prooestrus est la période de maturation de l'œuf. En se plaçant du point de vue de la sécrétion ovarienne, il représente la *phase folliculaire*. Depuis les travaux de R.-T. Frank, d'Allen et Doisy, de Champy, de Zondek et Aschheim, de Hrouha, Hinglais et Simonnet, travaux de la Clinique Tarnier et de très nombreux auteurs encore, on sait que la li-queur folliculaire qui est sécrétée par le follicule de l'œuf en maturation possède une action hormonale. C'est grâce à cette action hormonale que la folliculine — qui est la substance active du liquide folliculaire — provoque les modifications du tractus génital caractérisant le prooestrus. Il est aujourd'hui hors de doute que tout est dû à l'action de la folliculine, puisque l'injection de cette substance à une femelle castrée reproduit exactement les phénomènes de la phase folliculaire physiologique (Allen et Doisy, Courrier).

La folliculine provoque des modifications de la *muqueuse vaginale*. Ces modifications sont variables selon l'espèce animale envisagée : chez le rat, la souris, le cobaye, il s'agit d'une prolifération épithéliale suivie de kératinisation, chez la lapine, les glandes deviennent mucipares. La folliculine agit également sur la musculature du vagin, le rendant plus con-

tractile. Il s'agit manifestement d'une préparation du vagin à la copulation.

L'action sur l'*utérus* consiste surtout en un épaissement des tuniques musculaires, rendant l'organe plus contractile. Dans la muqueuse, il y a des modifications sécrétoires. Brouha et Simonnet ont démontré d'une façon irréfutable l'action *directe* de la folliculine sur la muqueuse utérine par des expériences *in vitro* où la folliculine tonifie des fragments utérins isolés.

L'action sur l'*oviducte* a été étudiée par Courrier et par Allen, Robertson et Maddux. Ces auteurs ont montré que la folliculine active la sécrétion muqueuse de la trompe et qu'elle accentue la motilité ciliaire du pavillon.

Le prooestrus ou phase folliculaire est donc la préparation d'une part à la copulation, d'autre part à la ponte et au passage de l'œuf dans les voies génitales.

b) L'OESTRUS.

Le prooestrus se caractérise donc par la maturation ovulaire, et par définition, il se termine au moment où le follicule mûr se rompt et met en liberté l'œuf. Ce phénomène constitue l'*ovulation*. Chez tous les mammifères, le rut coïncide avec l'ovulation et persiste tant que l'œuf n'est pas fécondé ou, en l'absence de fécondation, tant que le corps jaune ne se développe pas.

Au moment du rut, les phénomènes préparatoires à la copulation et à la ponte ont atteint leur maximum. La muqueuse vaginale produit une sécrétion abondante qui attire le mâle qui est accepté par la femelle. L'œuf engagé dans l'*oviducte* rencontre le spermatozoïde et la fécondation se fait.

Dès la rupture du follicule commence l'organisation du *corps jaune* dont la sécrétion a une action hormonale sur la nidation* de l'œuf. Pour le moment, nous envisageons le cycle génital en dehors de la gestation, nous n'insistons donc pas sur les phénomènes qui se produisent dans le cas où l'œuf est fécondé. Sans fécondation, le rut se termine au bout d'un temps variable, aussitôt que le corps jaune se met à sécréter sa substance active. Cette substance, étudiée sous les noms de progestine (Corner), de lutéocrinine (P. Gley), etc... possède une action inhibitrice sur les processus de l'oestrus. Aussi, la phase suivante se caractérise-t-elle par des phénomènes dûs à la sécrétion luténique.

c) LE POSTOESTRUS.

L'oestrus se termine par la première décharge de la sécrétion du corps jaune, pendant toute la période du postoestrus, c'est cette sécrétion qui va commander les modifications des voies génitales. Le postoestrus correspond donc à ce qu'on appelle en langage endocrinologique la *phase luténique*. L'hormone luténique sécrétée pendant cette période-là, prépare les voies génitales à la nidation de l'œuf. La muqueuse utérine présente une prolifération intense, en « dentelle ». Il y a également une action sur les glandes mammaires. En même temps, les modifications de la muqueuse vaginale et tubaire, caractéristiques des phases précédentes rétrocedent.

Tous ces phénomènes préparatoires à la nidation et à la gestation se produisent même en l'absence de la fécondation. Ce n'est donc pas l'embryon qui les provoque, mais uniquement le corps jaune. La différence dans l'évolution de

cette phase est uniquement dans sa durée. Si l'œuf est fécondé, la phase lutéinique persiste jusqu'à la fin de la grossesse; dans le cas contraire, le corps jaune ne tarde pas à dégénérer et le cycle recommence par une nouvelle phase folliculaire.

Toutefois, chez les animaux qui présentent un repos vénital entre chaque cycle, il existe une période plus ou moins longue d'*anoestrus* entre la fin de la phase lutéinique et le début de la phase folliculaire du cycle suivant. En réalité, nous pouvons dire que cette évolution du cycle est anormale. La femelle est fécondée dans la règle à chaque cycle qu'elle présente et la phase lutéinique se prolonge pendant toute la durée de la gestation.

On sait que la présence du corps jaune est indispensable pour que la gestation se poursuive. Son ablation pendant la première moitié de la gravidité provoque inévitablement l'avortement. La folliculine, par contre, est nettement nuisible à la gestation et son injection entraîne également l'avortement (Parkes et Bellerby).

L'influence du corps jaune n'est indispensable que pendant la première moitié de la gestation, car, pendant la seconde moitié, la castration n'entraîne pas l'avortement. Qu'est-ce qui se produit au moment de la mise bas ? Nous ne savons rien de certain à ce point de vue là. Est-ce que la folliculine intervient dans le mécanisme de l'expulsion du fœtus où le rôle principal est dévolu à l'hypophyse, rien, actuellement, ne peut résoudre ces questions.

Ce rapide résumé de l'état actuel du problème physiologique concernant le cycle génital de la femelle des mammifères renferme quelques renseignements extrêmement précieux pour la gynécologie.

Tout d'abord, il importe de noter le rôle primordial que joue l'ovaire dans le cycle génital, non seulement comme générateur d'ovules sans lesquels la fécondation ne peut, bien entendu, se produire, mais également par ses sécrétions internes. L'ovaire nous apparaît donc comme un organe régulateur de toute la vie génitale de la femelle. Il y a bien la question du lobe antérieur de l'hypophyse qui, selon les auteurs modernes, sécrète l'hormone génitale primordiale, indifférenciée. Mais l'existence d'une sécrétion interne hypophysaire contrôlant le fonctionnement génital n'enlève rien de l'importance de l'ovaire. On sait que l'hormone hypophysaire est inactive en l'absence de l'ovaire et que toute son activité sur la vie génitale se fait par l'intermédiaire des glandes génitales proprement dites. L'ovaire dont on fait si peu de cas en gynécologie chirurgicale, est, en réalité, un organe que l'on doit conserver dans tous les cas où cela est possible sans nuire à la malade.

Le deuxième enseignement concerne la réalité et l'importance de la sécrétion interne ovarienne. Quelques-uns, en raison de l'inefficacité habituelle de l'opothérapie ovarienne ont contesté l'importance des sécrétions internes de cette glande. Aujourd'hui, à la lumière des travaux modernes, il n'est pas douteux que l'ovaire exerce une influence puissante sur la vie génitale femelle et, d'autre part, on s'explique aisément l'inefficacité de l'opothérapie ovarienne par l'antagonisme des deux sécrétions. Nous aurons largement l'occasion de revenir sur tous ces points au cours des chapitres suivants.

CHAPITRE II

Le Cycle menstruel de la Femme

Après avoir étudié le cycle génital femelle des mammifères, on est frappé immédiatement par l'absence de la menstruation, ou tout au moins de l'écoulement menstruel, dans toute la série animale. Le cycle génital de la femelle des animaux est centré autour du rut ou autour de son équivalent ovarien l'ovulation ; alors que le cycle génital de la femme ne se révèle que par l'écoulement menstruel. C'est ce fait que nous soulignons, en appelant le cycle génital de la femme le *cycle menstruel*.

Dès que le phénomène de l'ovulation fût connu, les physiologistes cherchèrent à rapprocher les faits observés chez l'animal à ce qui se passe chez la femme ; ils conclurent que la menstruation est l'équivalent de l'ovulation et du rut chez l'animal. Il n'est pas douteux que le cycle menstruel de la femme est calqué sur le cycle ovarien des mammifères, mais il existe deux différences fondamentales qui rendent la confrontation des deux processus extrêmement difficile : c'est l'activité génitale apparemment continue et l'existence d'un écoulement menstruel.

En ce qui concerne la continuité du fonctionnement génital, cela est vrai seulement du point de vue psychique. Il n'y a pas, chez la femme de périodes bien définies pour l'acceptation du coït. Mais, comme nous le verrons plus loin, la fé-

condabilité n'existe pas, chez la femme, d'une façon continue. Il existe des périodes régulières de stérilité physiologique, tout comme chez les animaux. L'aptitude constante au coït est un phénomène purement psychique et le psychisme humain, hautement évolué, échappe là à la régulation hormonale. On sait que la castration, dans la plupart des cas, n'influence nullement le comportement sexuel de la femme. En principe, il est probable que les phénomènes psychiques du cycle sexuel sont, chez l'animal, sous l'influence des hormones ovariennes. Un broyat de système nerveux central d'un animal en rut, injecté à un autre animal au repos génital, provoque à son tour les phénomènes de l'oestrus. Cela prouve la localisation des hormones sur le système nerveux. Chez certaines femmes il existerait une fluctuation plus ou moins régulière de l'appétit sexuel mais dans la plupart des cas, le maximum se place à la période prémenstruelle. Mais l'indépendance des manifestations psychiques, n'est pas un argument contre la théorie hormonale. Les rapports des sexes dans l'espèce humaine sont infiniment plus complexes que chez l'animal et il n'y a rien d'étonnant à ce qu'ils présentent une certaine indépendance des conditions physiologiques.

Il en est tout autrement de la *menstruation*. Il s'agit-là d'un phénomène physiologique, nettement en rapport avec le cycle génital. Les questions qui se posent à son propos sont les suivantes : quel est le rapport chronologique entre les diverses phases du cycle ovarien et la menstruation ; quelle est la signification biologique de la menstruation ; enfin, quels sont les facteurs qui la déterminent. Nous examinerons chacun de ces problèmes successivement.

a) RAPPORT CHRONOLOGIQUE ENTRE LA MENSTRUATION
ET LE CYCLE OVARIEN

Se basant sur de grossières ressemblances entre le rut des animaux et le flot menstruel, beaucoup d'auteurs identifèrent la menstruation avec l'ovulation (Coste, Raciborsky, Pouchet, etc...). L'erreur est, du reste, compréhensible. Nous avons vu que le cycle génital est centré autour de l'ovulation chez l'animal, alors qu'il se manifeste, chez la femme, surtout par l'écoulement menstruel.

A défaut de coïncidence chronologique, il semble y avoir de relation de cause à effet entre l'ovulation et menstruation. La plupart des auteurs admettent d'après Vignes qu'il n'y a pas de menstruation sans ovulation. En réalité, on a montré récemment que la menstruation peut avoir lieu en l'absence d'ovulation. Selon Corner, il s'agirait de cas tout à fait exceptionnels et anormaux. Sans ovulation, la muqueuse utérine ne présente jamais les modifications qui caractérisent l'état pré-menstruel. On ignore encore, par quel mécanisme se produit la menstruation, dans ce cas aberrant.

Voilà comment, d'après les travaux actuels, on pourrait appliquer le cycle ovarien sur le fonctionnement génital de la femme :

L'ovulation se produit, dans la règle en plein milieu de la période menstruelle. Elle s'effectue du 11^e au 14^e jour après le *début* des règles précédentes. Cette manière de voir était très discutée avant d'être admise par tous les auteurs. Ancel et Villemain pensaient que l'ovulation se produisait du 16^e au 18 jour. Ruge, puis R. Meyer la plaçaient, au contraire, pendant la première moitié de la période intermenstruelle. Pour le premier, l'ovulation pourrait se produire du 1^{er} au

14^e jour, pour R. Meyer, elle se produirait vers le 8^e jour. Watrin suppose qu'elle s'effectue au 12^e jour. Les travaux récents de Corner sur la femelle de *Macacus Rhesus*, ayant un cycle de vingt-sept jours, montrent que l'ovulation se produit toujours douze jours après le début des règles précédentes. Allen a réussi, au cours d'interventions chirurgicales, de recueillir des œufs fraîchement pondus dans la trompe de la femme, entre le 11^e et le 14^e jour. Knaus, dont les travaux seront plus loin l'objet d'un examen détaillé, pense qu'elle peut produire le 11^e jusqu'au 17^e jour.

En 1866, Courty signala pour la première fois l'existence chez certaines femmes l'existence de malaises survenant au milieu de la période intermenstruelle. Il nomma cet état morbide transitoire, la crise intermenstruelle. Bouilly, Dalché, puis Stapfer décrivirent ces crises à leur tour, et ce dernier auteur émit l'hypothèse que cette crise intermenstruelle pourrait bien correspondre à l'ovulation. Nous verrons dans le chapitre suivant l'interprétation qu'en donne Knaus.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'ovulation avait lieu sous l'influence de l'hormone folliculaire. La première moitié de la période intermenstruelle correspond donc chez la femme à la *phase folliculaire*. Il ne semble pas y avoir des modifications de la muqueuse vaginale, mais il en existe au niveau de la muqueuse utérine. Les travaux récents de Kreis et Rigaut mettent cette question au point. Aussitôt après la menstruation il se fait une régénération de l'épithélium utérin par un bourgeonnement des glandes. « Les vaisseaux se ramifient, le tissu conjonctif s'accroît rapidement aux dépens du stroma de la basale : c'est un tissu peu différencié, presque embryonnaire, et, dans ce tissu conjonctif néoformé, des fibrilles apparaissent à leur tour provenant du tissu con-

jonctif qui était sous la couche basale. Tout à fait superficiellement sous l'épithélium, la couche cellulaire conjonctive est longtemps dépourvue de fibrilles, celles-ci ne l'envahissent que vers le quatorzième ou seizième jour après le début de la menstruation. Ainsi, l'envahissement fibrillaire se fait, dans le cas normal, progressivement en allant de la profondeur vers la surface. « Selon Kreis et Rigaut, la phase folliculaire se caractérise au niveau de la muqueuse utérine par la régénération de l'épithélium et par la formation de fibrilles collagènes au niveau de la sous-muqueuse.

A ce moment-là survient la ponte ovulaire et l'évolution de la muqueuse utérine se fait, tout comme chez les mammifères que nous avons eu en vue dans le chapitre précédent, vers la nidation. « Les cellules épithéliales se gonflent, le stroma ou plutôt celles de ses cellules qui sont immédiatement sous le revêtement épithélial se gonflent et prennent un aspect qui rappelle celui de la déciduale ». L'évolution du tissu conjonctif serait bien plus caractéristique de l'âge menstruel que celle de l'épithélium. Nous verrons l'importance de ces faits au point de vue de la pathologie de certains troubles de la menstruation.

La muqueuse utérine présente donc pendant le cycle menstruel deux aspects bien distincts : un aspect post-menstruel ou de réparation et un aspect prémenstruel ou de nidation. D'après ce que nous avons dit dans le chapitre précédent, il n'est pas douteux que la première phase correspond à l'action folliculaire et la seconde à l'action lutéinique.

La menstruation survient à la fin de la phase lutéinique. La muqueuse utérine préparée par l'hormone du corps jaune à la nidation, tombe et les vaisseaux qui se trouvent au niveau

de la scission, se rompent. C'est là essentiellement le processus physiologique qui est à la base de la menstruation.

Une phase lutéinique préparatoire est indispensable pour que la menstruation se produise, mais celle-ci semble être déclanchée par une décharge de folliculine. Courrier pratique des injections de folliculine chez une lapine en période lutéinique. A la suite de ce traitement, il constate, au niveau de la muqueuse utérine de la congestion intense, suivie d'apoplexie, d'hémorragie et de dégénérescence. Il s'agit dans cette expérience d'une véritable menstruation expérimentale. Les travaux de Frank ont démontré la réalité de cette façon de voir chez la femme. Cet auteur dose la folliculine dans le sang. Or, l'hormone y est décelable pendant la phase folliculaire et à la veille des règles.

En somme, le cycle génital de la femme peut être résumé ainsi qu'il suit.

1° Phase folliculaire. Débute à la veille des règles et provoque l'effondrement de l'édification muqueuse en vue de la nidation. Elle se continue pendant la première moitié de la période intermenstruelle et aboutit à l'ovulation. Elle dure donc du premier des règles jusqu'au onzième ou seizième jour.

2° Période lutéinique. Elle débute immédiatement après l'ovulation et dure jusqu'à la survenue de l'écoulement menstruel. Au cas où l'œuf se trouve fécondé, la phase lutéinique est prolongée pendant la plus grande partie de la grossesse.

Tels semblent être les rapports chronologiques entre les diverses phases du cycle ovarien et la menstruation.

b) SIGNIFICATION DE LA MENSTRUATION.

Depuis la plus haute antiquité, on a essayé de donner une explication à la menstruation. La plupart ont abouti à la conclusion qu'il s'agit d'un processus de *purification* ou, pour employer un terme plus scientifique, d'une *désintoxication*. Nous ne ferions que mentionner cette explication si elle ne tendait à ressusciter actuellement sous la forme d'une théorie scientifique digne d'attention.

Aschner, dans une série de travaux récents, décrit un ensemble de symptômes apparaissant dans tous les cas où l'écoulement menstruel n'a pas lieu. Ces symptômes peuvent apparaître indifféremment à la suite d'une castration opératoire ou par les rayons X, dans l'hypoménorrhée ou aménorrhée et après la ménopause. Ces troubles consistent en algies, hypertension artérielle, accidents cardiaques, lithiase biliaire, obésité, troubles sensoriels, troubles psychiques, affections cutanées et affections des glandes endocrines. Selon la théorie d'Aschner, il s'agirait dans ces cas d'une véritable intoxication par une toxine hypothétique, la *toxine menstruelle* qui se trouverait éliminée normalement par le flux menstruel.

Cette théorie, malgré son hardiessè, est impossible à réfuter actuellement. En tous cas, elle n'est nullement en opposition avec la théorie hormonale. L'écoulement menstruel provoqué par le jeu des hormones ovariennes, peut parfaitement bien assumer une fonction d'élimination toxique.

Metchnikoff suppose que, de point de vue purement biologique, la menstruation est un phénomène anormal. La raison d'être de la femelle est d'être fécondée à chaque cycle

menstruel et, dans ce cas, considéré par Metchnikoff comme le seul normal, la menstruation ne survient jamais.

Bouché et Hustin ont émis l'hypothèse que la menstruation est un phénomène d'ordre anaphylactique. Cette hypothèse est à retenir, car nous ne connaissons pas encore l'origine de la folliculine dont l'action, en mettant fin à la phase lutéique, provoque la menstruation. La résorption de l'œuf non fécondé, ayant lieu environ douze jours avant les règles peut avoir une action sensibilisatrice, et la mise en liberté de substances analogues au début de la phase folliculaire prochaine peut avoir un effet déclanchant.

Aucune de ces interprétations de la signification biologique de l'écoulement menstruel n'est en contradiction avec la théorie endocrinienne. D'après celle-ci, comme les travaux de Courrier le font supposer, il s'agit d'une sorte *d'avortement* de la nidation, d'un effondrement de l'édifice décidua! que l'utérus commence à construire sous l'influence de cette hormone de la gestation que fabrique le corps jaune. Nous nous rallions à cette interprétation, comme la moins hasardeuse et comme étant dans l'accord le plus parfait avec les faits mis en évidence récemment.

c) FACTEURS DÉTERMINANT LA MENSTRUATION.

Malgré l'importance des découvertes que nous devons à la doctrine endocrinienne, tous les faits concernant la menstruation ne s'expliquent pas par elle. On pourrait établir une hiérarchie de facteurs qui régissent l'évolution du cycle menstruel. En tête de cette hiérarchie, il faudrait placer les *hormones génitales du lobe antérieur de l'hypophyse*. D'après la plupart des auteurs modernes, l'hypophyse est, en quel-

que sorte le moteur primordial des fonctions génitales, par une sécrétion hormonale qui est identique dans les deux sexes. Quand les faits concernant le rôle de l'hypophyse dans les fonctions génitales seront bien connus, il n'est pas douteux que la thérapeutique des troubles menstruels en bénéficiera dans une très large mesure. Nous supposons actuellement que les lacunes de nos connaissances concernant les hormones ovariennes s'expliqueront par celles de l'hypophyse. Ainsi, on suppose que la décharge de folliculine qui déclenche la menstruation est de provenance hypophysaire ou tout au moins, se trouve sécrétée sous l'influence de cette glande. D'autre part, depuis la découverte incontestable des menstruations sans ovulation, on pense que la menstruation pourrait bien être déterminée par l'hypophyse. Mais ce ne sont là que des hypothèses qui ne sont encore susceptibles d'aucune application pratique.

En seconde ligne viennent les *facteurs ovariens*. Nous ne revenons pas sur ce que nous avons développé plus haut en détail, nous nous contentons de nous résumer. Pour que la menstruation ait lieu, il faut que le jeu normal des hormones ovariennes soit respecté. En premier lieu, il faut une phase folliculaire aboutissant à l'ovulation. Mais nous avons vu que ce phénomène n'est pas indispensable et que la menstruation peut avoir lieu sans ovulation. Ensuite, survient une phase lutéinique qui donne à la muqueuse utérine ce qu'il convient d'appeler son aspect oréménstruel. Enfin, en dernier lieu, il faut que cette phase lutéinique soit interrompue par une décharge de folliculine.

Nous reviendrons sur cette succession des phases hormonales à propos de l'application de ces faits sur l'opothérapie ovarienne.

En troisième lieu, il faut tenir compte des *facteurs utérins*. Les travaux déjà cités de Kreis et Rigaut montrent d'une façon indubitable que dans certains cas, malgré un stimulus ovarien normal, la muqueuse utérine est incapable de se modifier. Dans nombre d'aménorrhées, la muqueuse présente le même aspect de repos quel que soit le stade du cycle ovarien. Les auteurs attribuent ce fait à de la sclérose vasculaire. Dans nombre de cas d'anomalies de la menstruation, il existe des aspects pathologiques du tissu conjonctif sous-muqueux. Des altérations de la muqueuse utérine, nous paraissent, en effet, à priori, capables d'être la cause de troubles menstruels, mais leur importance, à côté des facteurs ovariens, nous semble minime.

Signalons, enfin, l'importance des *facteurs généraux*. Nous voyons, en clinique, journellement des troubles menstruels provoqués par une déficience de l'état général. Cotte insiste particulièrement sur l'importance des facteurs nerveux et même psychiques dans la genèse des troubles menstruels.

CHAPITRE III

La fécondation et le Cycle ovarien

Les chapitres précédents étaient destinés à démontrer que le fonctionnement génital de la femme, tout comme celui de tous les mammifères, s'effectue suivant un *cycle* régulier et que ce cycle est commandé avant tout par des *facteurs endocriniens*. Dans les pages qui suivent, nous essayerons de montrer que cette notion de *cycle hormonale* influe sur la fécondabilité de la femme. Contrairement à ce qu'on suppose ordinairement, la femme n'est nullement fécondable pendant toute la durée du cycle menstruel.

Pour que la fécondation se produise, il faut que le spermatozoïde, ayant pénétré dans l'utérus et dans la trompe de la femme, y rencontre un œuf mûr. Or, il nous paraît évident que l'œuf mûr ne se trouve pas dans les conduits génitaux de la femme d'une façon continue. Nous savons maintenant que l'œuf se trouve pondu une fois tous les vingt-huit jours. Nous pourrions dire d'après cela que le moment propice à la fécondation se limite à la période de l'ovulation. Mais il nous faudra tenir compte d'un facteur important qui est la durée de vitalité des éléments sexuels. On sait que le spermatozoïde persiste longtemps vivant dans les organes génitaux de la femme. On possède des notions assez vagues sur la vitalité de l'œuf. D'après Knaus, celle-ci ne dépasserait pas quelques heures. D'après ce même auteur, la durée de vitalité

fonctionnelle, c'est-à-dire son pouvoir fécondant, serait beaucoup moins longue que celle de sa mobilité.

D'après ces données, la durée de la fécondabilité de la femme ne dépasse jamais quarante-huit heures à chaque cycle menstruel. Cette durée peut encore être raccourcie, si les conditions, dans les organes génitaux de la femme, sont défavorables à la vitalité du spermatozoïde. Nous sommes donc en présence de faits dignes d'attention, car ils permettent d'éclaircir un certain nombre de faits concernant la pathogénie de la *stérilité*.

Le premier point à examiner est la possibilité de fixer le moment précis propice à la fécondation. Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'ovulation se trouve avoir lieu, chez la femme normalement réglée, entre le onzième et le seizième jour, à partir du premier jour des règles précédentes. L'acte essentiel de l'ovulation, c'est de mettre en liberté l'œuf mûr, par la rupture du follicule. Nous avons donc là un point de repère important. L'œuf mûr, c'est-à-dire en train d'expulser ses globules polaires, est déversé dans les conduits génitaux entre le onzième et le seizième jour. En tenant compte de la vitalité des gamètes, vingt-quatre heures pour le spermatoïde et autant pour l'ovule, nous pouvons donc dire que *la femme n'est fécondable qu'entre le dixième et le dix-septième jour du cycle menstruel*, toujours en comptant à partir du premier jour des règles.

D'importantes réserves doivent être formulées à l'égard aussi absolu de cette notion. On sait que certains animaux femelles, par exemple la lapine, n'effectuent pas leur ovulation, en l'absence du coït. On a prétendu que dans certains cas, la femme pouvait avoir une ovulation déclanchée par le coït. Nous ne pouvons contester ici l'existence de ces cas,

mais nous pouvons dire, sans risque de nous tromper qu'ils doivent être absolument exceptionnels. Certains auteurs, dont Cotte, admettent parfaitement l'influence du coït sur l'ovulation. « On a d'excellentes raisons de penser que l'accouplement suivi d'orgasme, est susceptible d'avancer la rupture folliculaire ou de la provoquer si le follicule est à maturité ». Sous cette forme prudente, la notion est beaucoup plus acceptable. Il ne s'agit plus de déclenchement de l'ovulation par le coït, comme cela se passe dans la règle chez la lapine, mais d'une rupture accidentelle d'un follicule mûr, à la suite de la copulation. Nous savons que la poussée de maturation définitive du follicule débute avec la dernière phase folliculaire, c'est-à-dire la veille des règles précédentes. Cette maturation nécessite normalement de onze à seize jours. Rien ne s'oppose à ce que, sous l'influence de coïts violents et répétés, cette maturation soit avancée ou bien qu'un seul coït intense provoque la rupture du follicule mûr. Dans ce dernier cas, notre supposition concernant la chronologie de la fécondabilité ne se trouve pas compromise. Dans le premier cas, nous ne pensons pas qu'il puisse s'agir d'importants décalages.

La seconde réserve est bien plus sérieuse et compromet légèrement la valeur pratique de cette conception. Une proportion considérable de femmes présente un cycle menstruel irrégulier ou bien, tout en étant régulier, ne correspondant pas aux vingt-huit jours habituels. Knaus a observé plusieurs cas rentrant dans ces catégories-là. En voilà un exemple :

« Femme mariée, âgée de 40 ans. Mère de plusieurs enfants. Menstruations régulières tous les 28 ou 32 jours. Rapports sexuels seulement aux jours indiqués par moi comme étant jours de stérilité physiologique. Gestation. Le jour de la conception n'a pu être précisé dans ce cas, car il y a eu

cohabitation avant et après le moment fertile du cycle menstruel ».

Une autre observation de Knaus est encore plus typique :

« Femme âgée de 32 ans, mariée. Mère de quatre enfants. Menstruations ayant un cycle de trente-quatre à trente-huit jours. Cette femme a entendu parler de mes recherches sur l'aptitude à la conception, mais elle fut renseignée de façon erronnée et elle pensait que le temps du onzième au dix-septième jour du cycle menstruel était stérile. Dans le but d'éviter une conception, ce couple pratique les rapports sexuels justement à la période entre le onzième et le dix-septième jour et, au cours du reste du cycle menstruel, s'abstient des rapports autant que possible. Au bout d'un an, au cours duquel, pour la satisfaction du couple, il n'y eut pas conception, la femme fut mieux renseignée et on lui expliqua l'erreur qu'elle faisait, que les jours qu'elle considérait comme étant stériles correspondaient à la période du cycle menstruel la plus féconde. Depuis ce moment le couple modifie les habitudes prises pendant un an et s'abstient du onzième au dix-septième jour et pratique les rapports sexuels les autres jours. Comme résultat de ce changement de conduite dès le premier mois la femme est enceinte ».

L'explication de ces cas est assez malaisée. Knaus n'hésite pas à invoquer un décalage du cycle menstruel sur le cycle ovarien. Pour cet auteur la seule durée constante est celle du fonctionnement du corps jaune : quatorze jours environ.

« Les conditions vitales dans ce cas et aussi plus tard jusqu'au jour de la conception au dix-huitième jour du cycle menstruel suivant restant immodiées nous ne commettons pas de faute en admettant qu'aussi ce cycle atteindrait la

même durée si la conception n'avait pas eu lieu. Les conditions de temps des phénomènes biologiques en présence d'un cycle de trente-trois jours ne sont nullement identiques à celles du cycle de vingt-huit jours mais en différent (ce qui est essentiel) pour ce qui est du terme de l'ovulation, qui, dans ces conditions, ainsi que je vais le développer, tombe en général sur le dix-neuvième ou vingtième jour du cycle menstruel, si nous attirons l'attention sur le fait que la menstruation survient un ou deux jours après l'extinction des fonctions du corps jaune. Ainsi que je l'ai montré, le corps jaune a, dans chaque espèce de mammifères, une fonction autonome, indépendante de la cellule ovulaire ayant une durée déterminée ».

D'après ce que dit Knaus, il y a donc une phase à durée constante dans le cycle menstruel : la phase lutéinique, à côté d'une phase à durée variable : la phase folliculaire. Dans un cycle de trente-deux jours, par exemple, — la phase lutéinique étant toujours de quatorze jours, — l'ovulation peut survenir du quinzième au vingt-et-unième jour, ce qui change immédiatement les jours de stérilité physiologique. Il en est de même ; mais en sens inverse, chez les femmes ayant un cycle menstruel de moins de vingt-huit jours. Dans ce cas, la fécondabilité s'étend du neuvième au quinzième jour.

Cette explication semble ingénieuse et les résultats que l'auteur a obtenu grâce à sa méthode seraient tout à fait probants en faveur de cette manière de voir.

Les conséquences de cette notion de *fécondabilité* périodique sont considérables en ce qui concerne la stérilité. En raison des diverses phases hormonales successives au niveau de l'appareil génital de la femme, nous pouvons fixer les règles de la fécondation ainsi qu'il suit.

1° Nécessités d'une phase folliculaire, préparant la maturation de l'œuf.

2° Ovulation mettant en liberté un œuf prêt à être fécondé.

3° Synchronisme entre la présence de spermatozoïdes vivants et d'ovules mûrs et vivants dans les conduits génitaux.

4° Nous rangerons parmi les conditions de la fécondation, la survenue de la nidation. Il ne s'agit plus du processus de la fécondation, mais pratiquement une insuffisance de la nidation détermine l'avortement de l'œuf immédiatement après sa fécondation ce qui équivaut pratiquement à la stérilité.

Nous examinerons successivement chacune de ces conditions, du point de vue de leur rôle dans la pathogénie des stérilités.

a) LA PHASE FOLLICULAIRE.

Peut-il y avoir de stérilités par défaut de sécrétion de la folliculine. Brouha et Simonnet se le sont demandés au cours de certains essais thérapeutiques par la folliculine. D'après ces auteurs, d'accord avec les travaux de Novak, de Schickelé, etc..., l'insuffisance de la sécrétion de folliculine peut déterminer la stérilité par différents mécanismes. Tout d'abord, comme nous l'avons vu, l'hormone folliculaire prépare la muqueuse utérine pour la fécondation et, par l'intermédiaire de l'hormone lutéinique, même pour la gestation. Les modifications utérines qui caractérisent la phase lutéinique ne se produisent pas en l'absence d'une préparation folliculaire. Une insuffisance folliculaire peut donc déterminer la stérilité.

L'autre mécanisme est sans doute l'absence d'ovulation. Ce phénomène, en effet, est l'aboutissant de la phase folliculaire et ne s'effectue pas en l'absence de celle-ci.

Un dernier mécanisme a été supposé par Schickelé. Cet auteur pense que dans les cas où l'ovulation coïncide avec la menstruation, l'œuf ne peut se fixer sur la muqueuse en pleine destruction. En réalité, cette éventualité doit être bien rare, si tant est qu'elle puisse exister.

Les essais thérapeutiques de Brouha et Simonnet ont montré que la folliculine peut, dans certains cas guérir la stérilité. Nous reviendrons encore sur ces faits dans le chapitre suivant.

b) L'OVULATION.

Nous n'insistons pas sur cette notion classique que l'absence d'ovulation est la grande cause de la stérilité. Nous avons vu que cette absence peut passer complètement inaperçue puisque les règles sont souvent conservées. La cause hormonale de cette déficience est probablement le défaut de folliculine.

c) SYNCHRONISME ENTRE LA FÉCONDATION ET LA FÉCONDABILITÉ

En raison des faits que nous avons résumés au début de ce chapitre, les chances de fécondation sont relativement petites pendant un cycle menstruel. Quand nous disons que la fécondabilité s'étend du onzième au dix-septième jour, chez une femme ayant un cycle menstruel normal, c'est-à-dire de vingt-huit jours, nous donnons la durée maxima générale de cette période. En réalité, chez une même femme, cette durée ne dépasse pas quarante-huit heures, en tenant compte

des durées de vitalité du spermatozoïde et de l'ovule. Mis à part les éventualités de ponte ovulaire déclanchée par le coït, la femme n'est donc fécondable que deux jours sur vingt-huit.

Ajoutons que, si certains facteurs défavorables à la survie du spermatozoïde dans les voies génitales féminines interviennent, cette durée peut encore être plus courte. On dit que l'acidité du mucus vaginal ne permet pas au spermatozoïde d'y vivre. Il est probable que dans ce cas, la durée de la fécondabilité ne dépasse pas quelques heures.

Nous voyons donc combien il peut être utile de connaître ces notions, non seulement pour éviter d'avoir des enfants, mais également pour empêcher la stérilité.

d) LA PHASE LUTÉINIQUE.

Nous avons vu dans les chapitres précédents que sans l'intervention du corps jaune la grossesse ne peut s'installer ni se continuer. La raison en est le rôle important que joue cette glande dans la préparation de la muqueuse utérine à la nidation de l'œuf. Supposons que cette nidation ne se fasse pas (ce qui peut être dû soit à une déficience de l'hormone lutéinique soit à une persistance ou une abondance anormales de l'hormone folliculaire) l'œuf a beau être fécondé, il avorte immédiatement, car la muqueuse utérine n'est pas prête à la recevoir. Ces faits sont différents de la stérilité proprement dite qui est l'impossibilité de la fécondation. Pratiquement, néanmoins cela revient au même.

Nous avons vu que les applications de la théorie hormonique ont pu fournir des données intéressantes sur la stérilité. Nous envisagerons, dans le chapitre suivant, la façon dont l'endocrinothérapie ovarienne doit être comprise à la lumière des nouvelles conceptions.

CHAPITRE IV

L'Opothérapie ovarienne et les hormones

Depuis que l'on connaît toute la complexité de la sécrétion interne ovarienne, on s'étonne comment l'opothérapie ovarienne a pu donner des résultats. L'extrait ovarien total exclusivement employé en opothérapie, jusqu'à ces dernières années, renferme soit les deux hormones folliculaire et lutéinique, soit seulement l'une des deux, mais on ne sait jamais laquelle. Or, nous savons maintenant que les deux hormones sécrétées par l'ovaire pendant les phases successives de son activité, ont des actions physiologiques diamétralement opposées et qu'administrées en même temps, elles se neutralisent mutuellement.

Il nous faudra donc poser, avant tout, d'après Courrier, les principes actuels de l'opothérapie ovarienne :

« 1° L'ovaire sécrète alternativement deux hormones distinctes ;

2° Pour exercer une action efficace, ces deux hormones doivent se succéder dans un ordre rigoureux ;

3° Mises en présence l'une de l'autre dans l'organisme, les deux hormones sont antagonistes quand elles existent en certaines proportions ;

4° La préhypophyse est le moteur de la fonction ovarienne ».

En ce qui concerne ce dernier principe, nous n'y insis-

tons pas, car il sort de notre sujet. Nous admettons néanmoins volontiers avec Courrier que « les recherches récentes faites sur l'hypophyse antérieure montrent de plus en plus nettement l'influence de cette glande dans le conditionnement de l'activité ovarienne. Ces recherches sont encore en pleine évolution ; mais quand on saura utiliser des extraits préhypophysaires actifs et bien dosés, le traitement consistera, en présence d'un ovaire déficient, à tenter d'abord de le tirer de sa torpeur. Ce n'est qu'après l'échec de cette thérapeutique causale que l'on pourra employer les hormones ovariennes ».

Ceci posé, nous ne nous occuperons que de l'opothérapie ovarienne proprement dite. Il est évident que celle-ci peut être double, elle doit utiliser l'hormone folliculaire et l'hormone lutéinique, selon le moment du cycle menstruel et selon l'indication. Nous ne possédons, il est vrai, que des préparations de folliculine qui soient d'un usage et d'une efficacité sûrs. La pureté des préparations lutéiniques obtenues ne permet pas encore un titrage et un maniement aussi aisé du produit que pour la folliculine.

Pour mieux fixer les idées, représentons-nous une femme dont l'ovaire ne produit plus de sécrétions internes, tout en continuant à effectuer son ovulation. Il s'agit bien entendu d'une simple abstraction, car un tel trouble est difficile à réaliser. Comment pourra-t-on entretenir, chez cette femme, le fonctionnement génital normal. Commençons par la fin de la période intermenstruelle, par exemple le 28^e jour. Ce jour-là, il faudra pratiquer l'administration d'une forte dose de folliculine, afin de déclancher la chute de la muqueuse qui a été préparée à la nidation par le corps jaune. Pendant quinze jours consécutifs, il faudra continuer l'injection de folliculine,

pour réaliser une phase folliculaire. Le 14^e jour du cycle menstruel survient l'ovulation. A partir de ce moment, il faut administrer l'hormone lutéinique, pendant une douzaine de jours, jusqu'à la veille des règles.

Ce cas schématique est trop facile pour que toutes les possibilités pathologiques puissent s'en déduire. En réalité, l'endocrinothérapie ovarienne est d'une extrême complexité. Nous avons envisagé dans les chapitres précédents deux cas, les troubles menstruels et la stérilité et nous avons vu qu'ils peuvent être déterminés par une foule de conditions pathologiques dont la découverte et l'interprétation sera toujours très difficile.

L'aménorrhée, par exemple, peut être due, à une insuffisance de corps jaune qui ne prépare pas la muqueuse ou à une insuffisance folliculaire qui n'en provoque pas la chute. Elle pourrait également être due à la persistance anormale du corps jaune qui inhibe l'ovulation.

L'hyperménorrhée peut être due à une décharge folliculaire trop abondante ou irrégulière ou au contraire à une inhibition de la sécrétion lutéinique.

La stérilité comme nous venons de le voir, peut être due à une insuffisance folliculaire à un moment donné ou à une hypersécrétion à un autre moment. Elle peut être également due à une insuffisance lutéinique, comme à une anormale persistance du corps jaune inhibant l'ovulation.

A chacun de ces cas correspond une conduite à tenir différente. Le médecin s'égarerait facilement dans ce dédale hormonale, s'il n'était pas conduit par les considérations physiologiques que nous avons développé jusqu'ici et que nous avons résumé au début de ce chapitre. Le principe le plus important de la véritable opothérapie ovarienne, c'est respec-

ter les phases du cycle menstruel. Le but essentiel d'une telle médication, c'est de rétablir l'état normal des choses, donc l'administration de folliculine pendant les quatorze premiers jours, d'hormone lutéinique pendant les quatorze derniers, ne peut jamais être contre-indiquée.

Bien souvent on ne pourra instituer la thérapeutique efficace qu'après un tâtonnement plus ou moins long. Zondek a montré qu'il y avait des cas où la phase folliculaire se prolonge et devient même continue, entraînant une métrorragie ou simplement un état congestif continu. Il est évident que dans ces cas la folliculine ne peut que faire aggraver les troubles. Mais le médecin finira par s'en apercevoir et rectifiera l'erreur thérapeutique. Dans d'autres cas, c'est, au contraire le corps jaune qui persiste, déterminant une aménorrhée. Là, l'administration de l'hormone lutéinique accentue l'état morbide.

Ainsi, dans certains cas, l'opothérapie peut avoir la valeur d'une épreuve diagnostique. A l'Etranger, dans certaines cliniques gynécologiques, on commence déjà à utiliser certaines réactions humorales, en vue du diagnostic pathogénique des troubles. « Bientôt le gynécologue aura le moyen de procéder à l'examen humoral de ses malades; il pourra rechercher et doser les hormones dans le sang, les urines et les matières fécales, il décèlera plus aisément les dysfonctionnements, qu'il corrigera en utilisant toute une gamme d'hormones isolées et purifiées, dont les inter-actions conditionnent normalement la physiologie génitale » (Courrier).

L'opothérapie physiologique par les sécrétions ovariennes est facilitée par l'*antagonisme* des deux hormones. On sait combien le traitement des hyperfonctionnements glandulaires est délicat. Il est relativement facile d'ajouter au milieu

interne une hormone qui en est absente ou qui y est diminuée, mais il est pratiquement impossible, par des moyens médicaux, d'en enlever une hormone qui s'y trouve en excès. Or, au niveau de l'ovaire, les choses sont relativement faciles. On sait qu'un excès de folliculine empêche la formation du corps jaune et que, inversement, l'abondance de l'hormone lutéinique empêche la maturation du follicule. L'hormone antagoniste sera donc le traitement rationnel de l'hyper-sécrétion d'une hormone donnée.

Le point le plus important, nous y revenons, est la période à laquelle on donne le traitement. L'institution d'un traitement par les hormones ovariennes nécessite une connaissance approfondie du cycle menstruel de la malade. Il faudra faire préciser la durée du cycle, l'abondance et la durée des règles, s'enquérir de crises intermenstruelles éventuelles et de leur date (ce qui donne des présomptions sur la date de l'ovulation), de la date probable des conceptions s'il y a eu grossesse, etc... De cette façon, on arrive à reconstituer le cycle menstruel de la malade et on pourra procéder au traitement.

En France, il existe quelques observations d'affections gynécologiques traitées par l'opothérapie comprise selon les principes modernes. Les principales sont celles de Brouha et Simonnet, de Laffont et Chiapponi, de R. Chazette, etc... Les faits relatés dans les publications de ces auteurs montrent que l'application de l'opothérapie ainsi comprise nécessite une longue observation des malades. Cela n'est pas pour nous étonner. Pour qui se représente un peu la complexité du fonctionnement des glandes à sécrétion interne, se rend parfaitement compte de la nécessité d'une observation minutieuse pour en préciser les troubles. On sait l'attention et la minutie que nécessite le traitement correct d'un diabète,

d'une maladie de Basedow, pour ne citer que les affections endocrinienne les mieux connues. Les troubles fonctionnels de l'ovaire appartiennent à cette série de maladies, la conduite à tenir doit donc être analogue.

L'opothérapie ovarienne moderne peut se montrer active encore en bien d'autres cas qui ne relèvent plus précisément des troubles du cycle menstruel. Ainsi, on sait que la folliculine est l'hormone de la maturation sexuelle; elle doit donc être utilisée dans les diverses catégories d'infantilisme avec défaut de développement des organes génitaux. Nous n'avons pas insisté jusqu'ici sur l'emploi des hormones dans les affections de la femme enceinte. L'hormone folliculaire semble être active dans les vomissements incoercibles de la grossesse, mais son emploi doit être extrêmement prudent, car on sait qu'il peut déterminer l'avortement.

Dans les troubles non gynécologiques, on a enregistré des résultats dans l'obésité, dans le diabète (Carnot et Caroli, Rathery et Rudolf), dans la sclérodermie (Harvier et Lichtwitz), dans certaines algies (Maranon), dans l'acrocyanose (Villaret), etc... Nous n'insistons pas sur ces faits qui sortent du cadre de notre travail.

Nous voudrions cependant mentionner les travaux de Hinglais, concernant le mode d'administration buccal de la folliculine. Alors que la plupart des auteurs recommandent la voie sous-cutanée dans l'administration de l'hormone folliculaire, Hinglais a montré que, grâce à certains artifices dans la préparation, la folliculine peut être active, même par la voie buccale. Il n'est pas douteux qu'il s'agit là d'un perfectionnement, facilitant singulièrement l'application de l'opothérapie ovarienne. Nous insisterons moins sur l'administra-

tion par la voie vaginale qui ne semble pas encore être au point.

Il semble donc que les travaux concernant la physiologie ovarienne doivent renouveler non seulement l'opothérapie ovarienne, mais aussi toute la pathologie fonctionnelle de l'ovaire. Les termes hypoovarie et hyperovarie ne correspondent plus à aucune réalité ni clinique ni physiologique ni thérapeutique. D'ailleurs, les auteurs sont d'accord à considérer l'opothérapie ovarienne classique comme un procédé désuet et inefficace. Les rares succès qu'on a pu enregistrer sont dus à d'heureuses coïncidences. L'ovaire, tout comme les autres glandes endocrines a un fonctionnement complexe et la compréhension des troubles de ses fonctions comme le traitement qui doit leur être opposé nécessite la connaissance approfondie de son cycle fonctionnel. La physiologie a réussi à élucider les diverses phases de ce cycle, sauf quelques points litigieux. Il appartient désormais à la clinique et à la thérapeutique de multiplier les observations pour renouveler ce chapitre de la gynécologie. Notre but, dans ce travail, était de montrer d'une part les quelques points sur lesquels nos connaissances étaient assez avancées pour être appliquées et, d'autre part se donner un aperçu des possibilités de l'avenir. Si nous avons réussi de donner une vue d'ensemble suffisante des avantages des nouvelles conceptions, notre but est atteint.

Conclusions

1° L'activité génitale de la femelle des mammifères présente une périodicité en rapport avec un cycle de la sécrétion interne ovarienne. Le proœstrus correspond à une phase folliculaire, l'œstrus à l'ovulation et la postœstrus à la phase lutéinique.

2° Les mêmes faits se vérifient chez la femme. Le cycle génital de celle-ci semble débiter par une décharge folliculaire déclanchant la chute de la muqueuse utérine, ce qui détermine la menstruation. La phase folliculaire se continue pendant la première moitié de la période intermenstruelle, jusqu'à l'ovulation qui se produit en moyenne au quatorzième jour, à compter du premier jour des règles précédentes. Puis survient la phase lutéinique pendant laquelle la muqueuse utérine se modifie en vue de la nidation de l'œuf. En l'absence de fécondation, une nouvelle phase folliculaire rouvre le cycle. Le tout dure ainsi, dans les conditions normales, vingt-huit jours.

3° Ces notions sont destinées à jouer un rôle considérable dans la pathologie fonctionnelle de l'ovaire et dans l'opothérapie ovarienne. Les deux hormones ovariennes présentent un antagonisme qui règle le cycle génital. La prédominance d'une hormone aux dépens de l'autre provoque des troubles qui englobent une grande partie des troubles menstruels, certaines stérilités et un grand nombre de troubles génitaux fonctionnels.

L'aménorrhée peut être due à une diminution de sécrétion de folliculine, de même qu'à un défaut de la phase lutéinique qui ne prépare pas la muqueuse utérine à la nidation. Les métrorragies peuvent être dues à une hypersécrétion folliculaire. De bien d'autres mécanismes endocriniens peuvent encore déterminer les troubles menstruels. Ceux-ci doivent, en clinique, faire l'objet d'une étude approfondie pour établir le diagnostic exact de leur pathogénie.

5° Il en est de même de la stérilité. Il semble que la durée de la fécondabilité est relativement courte, pendant chaque cycle menstruel, et se place entre le onzième et le dix-septième jour de celui-ci. Un défaut de la sécrétion folliculaire ou lutéinique peut être la cause de la stérilité qui dans ces cas là est curable par l'opothérapie.

6° L'opothérapie ovarienne, comprise dans le sens moderne, à l'aide d'hormones folliculaires et lutéiniques isolées, ne peut être appliquée qu'après une étude très soignée du cycle menstruel de la malade. Elle doit toujours respecter les diverses phases hormonales du cycle. On administre de la folliculine pendant la première moitié, de la lutéine pendant la seconde moitié. On ne doit jamais prescrire les deux hormones simultanément, car elles se neutralisent. L'opothérapie par les hormones isolées est encore à ses débuts, mais, sans aucun doute, est destinée à renouveler la thérapeutique gynécologique.

Vu, le Doyen :

BALTHAZARD.

Vu, le Président :

BRINDEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- ALLEN et DOISY. — Ovarian and placental hormones. *Physiological Reviews*, 1927, VII, n° 4.
- ASCHNER. — Untersuchungen über die Wirkung der Uterus-extirpation und der künstlichen Menopausa. *Wien. Kl. Woch.* 1926, n° 24.
- BOUILLY. — Des poussées congestives intermenstruelles. *Rev. de Gyn. et de Chir.* abd 1897.
- BOUIN. — *Bruxelles Méd.* 24 août 1930.
- BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — *C. R. Soc. Biol.* 1928, XCIX, 1384.
- BROUHA et SIMONNET. — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire. — *Presse Méd.* 1926, n° 103.
- BROUHA et SIMONNET. — Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire. — *Presse Méd.* 16 nov. 1927, n° 92.
- CHAMPY. — Physiologie des âges et des sexes. — *In Traité de Psychologie* de G. Dumas.
- CHAZETTE. — Vues nouvelles sur l'endocrinothérapie ovarienne. — *Vie Méd.* 10 oct. 1930.
- CORNER. — Oestrus, ovulation and menstruation. — *Phys. Rev.* 1923, t. III.
- CORNER. — *The Am. J. of Phys.* 1930, XCIII, 43.
- COTTE. — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. — Paris, Masson, 1928.

- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. — Réunion plénière de la Soc. Biol. C. R. de la Soc. Biol., 1931, CVII, 1367.
- COURRIER. — Notes d'endocrinologie ovarienne. *Presse Méd.* 18 Novembre 1931.
- COURTY. — *Traité pratique des Maladies de l'utérus*, Paris, 1866.
- DALCHÉ. — Congestions frustes intermenstruelles. — *J. de Méd. et de Chir. prat.* 1912.
- EVANS et LONG. — The oestrous cycle in the Rat. — *Anat. Rec.* 1900.
- FRANK. — The female sex hormone. — London, 1929.
- P. GLEY. — *J. de Phys. et de Path. gén.* 1929, XXVI, 529.
- HARVIER et LICHTWITZ. — *Paris-Méd.*, 1^{er} déc 1928.
- HEAPE. — The sexual season of mammals. — *Q. J. Micr. S. C.* 1900, t. XLIV.
- HINGLAIS. — Recherches sur l'activité de l'hormone folliculaire administrée par voie buccale. — *Bull. Ac. Méd.* 1931, CV, 131.
- KNAUS. — Le moment propice à la fécondation. — *Prog. Méd.* 25 juillet 1931.
- KREIS et RIGAUT. — Gynécologie et obstétrique, 1930, XXI, 32.
- LAFFONT et CHIAPPONI. — *Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, juin 1929.
- LIPSCHÜTZ. — The internal secretion of the sex glands. — Cambridge, 1924.
- METCHNIKOFF. — Etudes sur la nature humaine, Paris 1905.
- NOVAK. — How far can recent studies on the ovarian follicular substance be applied to the human ? *Endocrinology*, 1927, XXI, 173.

- PARKES. — The internal secretions of the ovary. — London, 1929.
- RACIBORSKY. — *Traité de la Menstruation*, Paris, 1868.
- RUGE. — Ueber Ovulation, Corpus luteum und Menstruation. — *Arch. f. Gynäk.* 1913.
- SCHICKELÉ. — Action biologique du corps jaune et de la glande interstitielle de l'ovaire. — *Gynéc. et Obst.*, 1925, XII, 97.
- STAPFER. — Les vagues utéro-annexielles. — Paris, Masson, 1912.
- VIGNES. — Physiologie gynécologique et médecine des femmes. — Paris, Masson, 1929.
- WATRIN. — *C. R. Soc. Biol.* 1925, XCIII, 772.
- ZONDEK. — Das Ovaria-Hormon und seine klinische Anwendung. — *Klin. Woch.* 1926, n° 27.
- Congrès de Gynécologie de Langue Française, Bordeaux, décembre 1931.
-

